

Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием бедаквиллина

Г.С.Баласаниянц

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Резюме

Целью исследования явилась оценка эффективности лечения больных туберкулезом (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) с использованием бедаквиллина в противотуберкулезных стационарах Санкт-Петербурга в 2017 г. **Материалы и методы.** Изучены результаты лечения больных ($n = 56$) с МЛУ МБТ, в схему терапии которых включен препарат бедаквиллин. У всех пациентов установлено бактериовыделение (БВ). Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ установлена у 43 (67,8 %), преширокая (пре-ШЛУ) – у 7 (12,5 %) пациентов, МЛУ отмечалась в 6 (10,7 %) случаях. **Результаты.** Полный курс бедаквиллина получили 35 пациентов, неполный курс (от нескольких дней до 4 мес.) – 16; > 6 мес. получали бедаквиллин 5 прооперированных больных с ШЛУ. Продолжительность приема бедаквиллина в среднем составила $4,7 \pm 0,3$ мес. Из 27 (48,2 %) эффективно завершивших лечение пациентов ШЛУ выявлена у 22, пре-ШЛУ – у 3, МЛУ – у 2. Средний срок прекращения БВ в этой группе составил $4,00 \pm 0,42$ мес. Самостоятельно прекратили лечение 13 (23,2 %) пациентов, у 9 из них на момент прекращения терапии БВ не определялось. Эти пациенты получали бедаквиллин в течение 1–14 мес. Неэффективность терапии зафиксирована в 12 (21,4 %) случаях, у всех сохранялось БВ после интенсивной фазы лечения. В течение интенсивной фазы лечения констатированы 4 (7,14 %) летальных исхода. В конце интенсивной фазы БВ прекратилось у пациентов, у которых зарегистрирован эффективный исход ($n = 27$), и лиц, эффективно завершивших интенсивную фазу лечения ($n = 9$), но прекративших лечение в фазе продолжения терапии. **Заключение.** При рутинном назначении бедаквиллина по медицинским показаниям без отбора по принципу приверженности лечению повышается результативность интенсивной фазы (64,3 %) без существенного влияния на общую эффективность лечения (48,2 %). Серьезным препятствием на пути повышения эффективности лечения остается высокая частота самостоятельного прекращения терапии больными.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, бедаквиллин, режим лечения, эффективность лечения.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Добровольное информированное согласие не оформлялось (исследование ретроспективное).

Для цитирования: Баласаниянц Г.С. Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием бедаквиллина. *Пульмонология*. 2022; 32 (1): 103–108. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-103-108

Effectiveness of chemotherapy of multidrug-resistant tuberculosis using bedaquiline

Goar S. Balasaniantc

Federal State Budgetary Military Educational Institution of higher education “Military Medical Academy named after S.M.Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation: ul. Academica Lebedeva 6, 194044, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of MDR/XDR TB treatment with bedaquiline. **Methods.** The author analyzed the treatment results of 56 patients in Saint Petersburg in 2017 with MDR/XDR TB whose treatment regimen included bedaquiline. All patients were smear/culture-positive: 43 (67.8%) cases with XDR MBT; 7 (12.5%) with pre-XDR MBT and only 6 (10.7 %) cases with MDR TB. **Results.** 35 (62.5%) patients received full bedaquiline course, 16 received the treatment for a few days to 4 months and did not complete the course, 5 patients with XDR tuberculosis who underwent surgery were treated for more than 6 months. The average duration of bedaquiline course was 4.7 ± 0.3 months. Among the 27 (48.2%) patients who completed the treatment effectively, 22 had XDR TB, 3 – pre-XDR TB, and 2 – MDR TB. The median sputum conversion period was 4.00 ± 0.42 months (CI: 3.14 – 4.86). 13 (23.2%) patients interrupted the treatment, but 9 of them had negative cultures for MBT at this time. These patients received bedaquiline for 1 to 14 months. Treatment failure was recorded in 12 (21.4%) patients, and 4 (7.14%) patients died during the intensive treatment phase. In general, 27 patients with a successful outcome had negative cultures at the end of the intensive phase and 9 patients who effectively completed the intensive phase but interrupted the treatment continuation phase. In total, 36 patients (64.3%) had a successful treatment outcome. **Conclusion.** The analysis showed that routine administration of the drug without consideration for treatment compliance increases the effectiveness of the intensive phase (64.3%) and does not significantly affect general effectiveness of the treatment (48.2%). The high frequency of treatment interruption remains a serious obstacle to improving the treatment effectiveness.

Key words: tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, bedaquiline, treatment regimen, treatment effectiveness.

Conflict of interest. The author declared no conflict of interest.

Funding. The study was performed without any sponsorship.

Voluntary informed consent was not issued (retrospective study).

For citation: Balasaniantc G.S. Effectiveness of chemotherapy of multidrug-resistant tuberculosis using bedaquiline. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (1): 103–108 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-103-108

Одним из серьезных препятствий на пути элиминации микобактерий туберкулеза (МБТ) как возбудителя массового инфекционного заболевания остается феномен множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) [1, 2].

Причин, по которым для пациентов этой категории сложно добиться высоких показателей эффективности лечения, несколько. В первую очередь, это недостаток новых ПТП с бактерицидной активностью в отношении МБТ, которые позволили бы составить эффективную схему химиотерапии (ХТ) [3]. Важную роль играет социальный статус больных, не способных к длительному систематическому приему лекарственных препаратов; в связи с этим современный продолжительный (20–26 мес.) режим лечения (длительность режима обусловлена использованием относительно слабых ПТП резервного ряда) малоэффективен [4]. В условиях ограниченности ПТП значительный вклад в снижение эффективности противотуберкулезной терапии вносят сопутствующие заболевания, при которых отягощается течение туберкулезного (ТБ) процесса и развиваются побочные реакции [5, 6].

Таким образом, если рассматривать все причины низкой эффективности лечения ТБ при МЛУ, то основной остается отсутствие новых химиопрепаратов, из-за которого невозможно составить эффективную схему лечения, уменьшить количество принимаемых препаратов хотя бы до 4 максимально эффективных (как при лечении лекарственно-чувствительного ТБ), сократить сроки лечения, оперативно менять набор лекарств при развитии среднетяжелых и тяжелых побочных реакций. Поэтому появление нового ПТП бедаквилина с оригинальным механизмом действия воспринято фтизиатрами с большим энтузиазмом. Препарат вошел в активную фтизиатрическую практику и стал важным компонентом терапии больных с МЛУ МБТ [7–9].

Целью исследования явилась оценка эффективности лечения больных с МЛУ МБТ с использованием в схеме терапии бедаквилина в противотуберкулезных стационарах Санкт-Петербурга.

Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели изучены данные о лечении в 2017 г. всех пациентов с МЛУ МБТ ($n = 56$: 66,1 % – мужчины; возраст – 19–74 года; средний возраст – $41,0 \pm 2,0$ года), в схему терапии которых был включен бедаквилин (доверительный интервал (ДИ) – 37,1–44,9).

Согласно современным международным и отечественным клиническим рекомендациям [10, 11], основной задачей ХТ при ТБ является прекращение бактериовыделения (БВ), поэтому эффективность всего курса лечения оценивалась именно в интенсивную фазу. Кроме того, согласно инструкции, длительность приема бедаквилина составляет 6 мес. Препарат назначается только в интенсивную фазу лечения [7, 11]. Бедаквилин включался в схему лечения, состоя-

щую минимум из 4 ПТП, к которым у пациентов была сохранена чувствительность МБТ.

Лекарственная устойчивость (ЛУ) МБТ по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) обозначалась как множественная при выявлении ЛУ как минимум к 2 ПТП – изониазиду и рифампицину одновременно. Если помимо ЛУ к изониазиду и рифампицину у возбудителя определялась ЛУ к любому из фторхинолонов и инъекционных антибактериальных препаратов (канамицин, амикацин или капреомицин), то такая ЛУ обозначалась как широкая (ШЛУ). При наличии ЛУ к одному из указанных резервных препаратов (фторхинолоны или инъекционные антибактериальные препараты) указывалось на прешироковую (пре-ШЛУ) МБТ. ШЛУ и пре-ШЛУ МБТ в мировой практике рассматриваются как наиболее отягощенные случаи МЛУ МБТ, поэтому такие варианты МЛУ часто разделяются ввиду их серьезной эпидемиологической, клинической и экономической значимости [12, 13].

У 15 (26,8 %) пациентов отмечен впервые выявленный ТБ, 41 (73,2 %) больной ранее неоднократно получал противотуберкулезное лечение, инвалидность по ТБ (в основном 2-я группа) установлена в 37 (66,1 %) случаях.

У 48 (85,7 %) пациентов диагностирован ТБ органов дыхания, у 14,3 % – внелегочный ТБ. Во всех случаях ТБ органов дыхания выявлены деструктивные изменения в легких и МБТ, среди клинических форм доминировали инфильтративный и фиброзно-кавернозный ТБ легких.

Курение установлено у 82,1 % пациентов, наркомания – у 21,4 %, алкоголизм – у 32,1 %, сопутствующие заболевания не выявлены только у 18 (14,3 %) больных, в остальных случаях зарегистрированы 35 разнообразных болезней, из которых наиболее часто встречались хронические гепатиты В и С (39,3 %), инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (21,4 %), хроническая обструктивная болезнь легких (19,9 %) (в основном – хронический бронхит (12,5 %)), хронический гастрит (7,14 %). Все пациенты с сочетанием ТБ и ВИЧ-инфекции получали антиретровирусную терапию, уровень CD4-клеток колебался от 30 до 2 260 (медиана (*Me*) – 237; ДИ – 149,5–616).

У 25 (44,6 %) больных с БВ отмечено умеренное и обильное БВ (рост на плотных питательных средах – 20–100 и > 100 колоний соответственно). Преобладали пациенты с ШЛУ – 43 (67,8 %); у 7 (12,5 %) больных определялась пре-ШЛУ МБТ, у 6 (10,7 %) – МЛУ. Среди лиц с МЛУ МБТ отмечена ЛУ в среднем к 4,2 препарата, а среди пациентов с ШЛУ устойчивость МБТ была субтотальной – 7,5 препарата (ДИ – 5,65–9,35).

У пациентов со впервые выявленным ТБ ($n = 15$) установлена первичная МЛУ. Из 15 больных, ранее никогда не получавших противотуберкулезное лечение, ШЛУ отмечена в 8 случаях, пре-ШЛУ – в 5, МЛУ – в 2. Сопутствующие заболевания диагностированы у 13 (86,7 %) больных.

Из пациентов, ранее получавших противотуберкулезное лечение, на момент принятия решения

о назначении бедаквилина первичная ЛУ отмечена в 9 (21,95 %) случаях, вторичная – в 24 (58,54 %); в 8 (19,51 %) случаях данные о предыдущей ЛУ отсутствовали. Препараты резервного ряда принимали 36 (87,8 %) пациентов. Перед началом интенсивной фазы лечения в этой группе МЛУ МБТ установлена у 2 больных, пре-ШЛУ – в 5; в 34 (82,9 %) случаях – ШЛУ МБТ.

Эффективность интенсивной фазы ХТ и основного курса лечения оценивалась по показателю прекращения БВ. Эффективность основного курса лечения оценивалась по принятой международной классификации: лечение завершено успешно (БВ прекращено), неудача лечения (завершен полный курс лечения, но БВ не прекращено), лечение прервано (в т. ч. больной выбыл). Отмечен 1 летальный исход [14].

Статистическая обработка материала выполнена в *Microsoft Excel*. Длительность лечения и приема бедаквилина представлены в виде среднего \pm ДИ. Остальные данные представлены в виде *Me* с указанием размаха от 1-го (25 %) до 3-го (75 %) квартиля.

Результаты

У всех больных со впервые выявленным ТБ лечение бедаквилином началось сразу после получения результатов исследования лекарственной чувствительности МБТ. Что касается пациентов, ранее получавших лечение, то среди них длительность безуспешного лечения до последней госпитализации и назначения схемы с использованием бедаквилина различалась от нескольких дней до 25 мес. (*Me* – 2 мес.; ДИ – 1–3,8 мес.). В описываемый этап лечения бедаквилин назначался всем пациентам с самого начала терапии.

Полный курс бедаквилина получили 35 пациентов, неполный (от нескольких дней до 4 мес.) – 16, > 6 мес. – 5 больных (пациенты с ШЛУ, у которых выполнялись операции, получали повторный курс бедаквилина при возобновлении интенсивной фазы лечения на послеоперационном этапе, т. к. им невозможно было составить 4-компонентную схему лечения). Средняя длительность приема бедаквилина составила $4,7 \pm 0,3$ мес.

Результаты полного курса лечения таковы: эффективное завершение лечения отмечено у 27 (48,2 %) пациентов, неудача лечения – у 12 (21,4 %), умерли 4 (7,2 %), прекратили лечение 13 (23,2 %) пациентов.

Среди больных, эффективно завершивших лечение ($n = 27$), полный курс бедаквилина в течение интенсивной фазы получили 20 (74,1 %) пациентов – 7 из 15 больных со впервые выявленным ТБ и 20 из 41 (48,8 %) ранее леченых. Длительность приема бедаквилина среди эффективно завершивших лечение составила $4,7 \pm 0,32$ мес. (ДИ – 4,4; 5,0), продолжительность интенсивной фазы – $8,7 \pm 0,21$ мес. (ДИ – 8,4; 8,8).

Среди эффективно завершивших лечение пациентов ($n = 22$) выявлена ШЛУ; пре-ШЛУ и МЛУ отмечена в 3 и 2 случаях соответственно. Средний срок прекращения БВ в этой группе составил $4,00 \pm 0,42$ мес. (ДИ – 3,14–4,86).

Хирургическое лечение проводилось у 15 (55,6 %) пациентов, 5 из них повторно назначен бедаквилин, однако на момент операции они были абациллированы. В дальнейшем успешное лечение продолжилось, у этих больных отмечено эффективное завершение основного курса.

Если оценивать эффективность лечения по признаку прекращения БВ в конце интенсивной фазы, кроме 27 пациентов, у которых зарегистрирован эффективный исход полного курса лечения, интенсивную фазу лечения с абациллизацией завершили 9 пациентов, в дальнейшем прекративших терапию на фазе продолжения лечения (всего 36 пациентов); положительный результат лечения составил 64,3 %.

Отказались от лечения 13 (23,2 %) пациентов; у 10 из них на момент прекращения терапии БВ уже не определялось. Это были лица, получавшие бедаквилин в течение 1–14 мес. В интенсивную фазу прервали лечение 3 больных – 1 ушел из стационара после 1-го месяца, 1 – после 2-го, 1 – после 3-го месяца лечения. Из 3 пациентов, самовольно ушедших из стационара в интенсивную фазу, БВ сохранялось у 2.

Не завершили основной курс 9 пациентов, которые прервали лечение на фазе продолжения. Причинами отказа от лечения явились окончание интенсивной фазы и переход на амбулаторное лечение; 2 больных отказались от лечения сразу после выписки из стационара, остальные – на более поздних сроках фазы продолжения.

Среди 13 случаев отказа от лечения в 2 случаях диагностирован впервые выявленный ТБ; 11 пациентов получали ПТП до описываемого этапа терапии. Из ранее получавших лечение первичная МЛУ МБТ отмечена у 2 больных, у остальных – вторичная МЛУ, обусловленная предыдущими отказами от лечения, однако такие пациенты считали прекращение терапии нормой.

Неэффективность лечения зафиксирована у 12 (21,4 %) пациентов; у всех сохранялось БВ после интенсивной фазы и окончания основного курса лечения. В этой группе ТБ был впервые выявлен у 4 (26,7 %) больных; 8 (19,5 %) пациентов ранее получали лечение, причем среди последних первичная ЛУ МБТ зарегистрирована у 2, вторичная – у 6.

В период интенсивной фазы лечения скончались 4 (7,14 %) пациента: 1 молодой человек 19 лет со впервые выявленным ТБ и тяжелым течением сопутствующего сахарного диабета и 3 ранее получавших лечение со вторичной, практически тотальной ЛУ, у 1 из них на фоне ВИЧ-инфекции развился генерализованный ТБ.

Как показано на рис. 1, всем пациентам, кроме бедаквилина, чаще всего назначались фторхинолоны (100 %), линезолид (91,1 %) и циклосерин (87,5 %). Выбор препаратов обусловлен данными по спектру ЛУ МБТ и клинической целесообразностью. Кроме того, часто назначался пипразинамид (71,4 %).

При эффективном результате лечения отмечена аналогичная частота назначения ПТП, за исключением более редкого назначения пипразинамида, однако различия по данному химиопрепарату не достоверны.

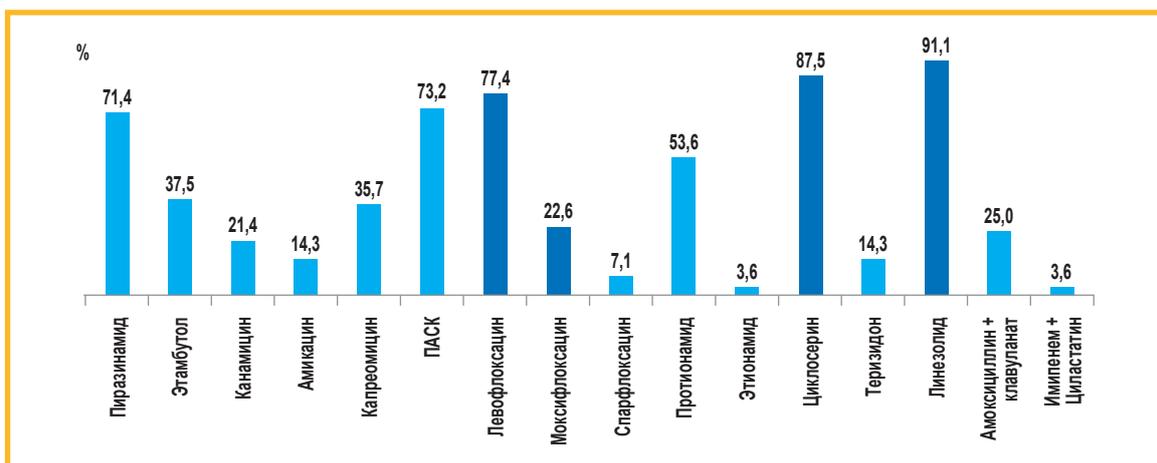


Рис. 1. Противотуберкулезные препараты (помимо бедаквилаина), которые получали все пациенты в процессе лечения
Примечание: ПАСК – парааминосалициловая кислота.

Figure 2. Antituberculosis drugs (other than bedaquiline) that all patients received during treatment

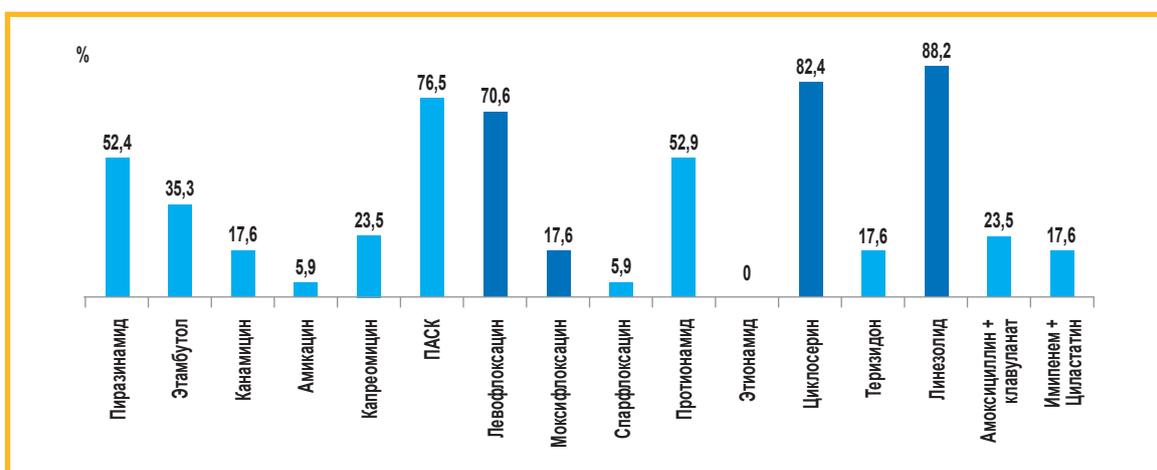


Рис. 2. Противотуберкулезные препараты (помимо бедаквилаина), которые получали пациенты, эффективно завершившие лечение
Примечание: ПАСК – парааминосалициловая кислота.

Figure 2. Antituberculosis drugs (other than bedaquiline) that were administered to the patients who completed the treatment effectively

($p > 0,05$) (рис. 2). Следует отметить, что при значительной доле ШЛУ среди случаев резистентного ТБ с фактически субтотальной ЛУ врачи вынуждены были часто (73,2 %) включать в схему лечения и парааминосалициловую кислоту (ПАСК), однако ВОЗ (2018) [6] рекомендуется делать это в последнюю очередь.

Следует подчеркнуть, что при положительном исходе лечения из предлагаемой 4-компонентной схемы пациенты не получали по 1 препарату ($n = 7$), 2 препарата ($n = 3$), 3 препарата ($n = 1$), однако лечение было эффективным.

По данным ВОЗ и отечественных клинических рекомендаций, независимо от спектра ЛУ при назначении бедаквилаина из фторхинолонов следует выбирать левифлоксацин из-за риска появления кардиотоксических побочных реакций (увеличение интервала QT, развитие QT-патий) (при сочетании бедаквилаина и моксифлоксацина) [6, 7]. Большинство врачей придерживались этого принципа. Однако при ШЛУ (устойчивости к левифлоксацину) при назначении этого препарата эффективность лечения может снижать-

ся, поэтому в 22,6 % случаев назначался бедаквиллин в сочетании с моксифлоксацином. При еженедельном электрокардиографическом контроле ни в одном случае увеличения интервала QT не отмечено.

Обсуждение

Официально задокументированная (2017) эффективность лечения пациентов с МЛУ МБТ в мире составила 55,5 %, в Российской Федерации – 54,5 % [1, 15]. По ШЛУ возбудителя успешные результаты ХТ в мире еще ниже – 33,3 % [10, 15]. С этой точки зрения полученный результат эффективного завершения полного курса лечения при доминировании пациентов с ШЛУ, составивший 48,2 %, был незначительно выше приведенных официальных данных.

Если учитывать непосредственный факт прекращения БВ, на которое направлено действие ПТП (т. к. противотуберкулезный эффект от назначения бедаквилаина и приверженность лечению – 2 разных аспекта лечения больных ТБ), то успешность лечения

повышается до 64,3 %. В таком случае можно констатировать, что результативность терапии при включении в схему бедаквилина повышается.

Тем не менее по данным настоящего исследования показано, что даже обобщенный положительный итог лечения существенно ниже такового, полученного при клинических испытаниях препарата как за рубежом, так и в Российской Федерации, что свидетельствует о неизбежном различии результатов при использовании лекарств и технологий в клинических испытаниях и реальной клинической практике [16–19].

У каждого 5-го пациента отмечено неэффективное завершение лечения, и это ожидаемо при таком сочетании спектра ЛУ с преобладанием ШЛУ возбудителя (67,8 %) с субтотальной устойчивостью МБТ (в среднем – к 7,5 химиопрепарата) и длительности туберкулезного анамнеза (8 из 12 пациентов ранее неоднократно получали лечение).

Тем не менее по данным исследования показано, что отказ от терапии (23,4 %) оказывает более негативное влияние на его исходы, чем спектр ЛУ, и этот факт никак нельзя игнорировать.

При терапии ЛУ ТБ используется многокомпонентная полихимиотерапия, поэтому для уточнения влияния бедаквилина на успешность лечения оценивалась частота назначения лекарственных средств среди всех эффективно излеченных пациентов. При сравнении рис. 1 и 2 показано, что в целом применялись схожие схемы, а неудачи лечения не были обусловлены использованием более слабой комбинации химиопрепаратов.

ВОЗ и федеральными клиническими рекомендациями установлена схема лечения пациентов с МЛУ и ШЛУ МБТ с применением 6–7 ПТП [6, 20], однако в клинической практике МЛУ и ШЛУ, как правило, не ограничивается устойчивостью к 2 или 4 лекарствам соответственно, поэтому соблюдался принцип ВОЗ – схема лечения составлялась из минимум 4 лекарств [6]. Такими химиопрепаратами, помимо бедаквилина, являлись линезолид, левофлоксацин / моксифлоксацин и циклосерин (см. рис. 1, 2). По данным последних рекомендаций ВОЗ (2018), по градации ПТП для лечения МЛУ подтверждена правильность принятого решения, т. к. именно эти 3 лекарства обозначены ВОЗ как приоритетные при лечении МЛУ или рифампицин-резистентного ТБ [6, 11]. Данная триада также предлагается отечественными клиническими рекомендациями по ТБ у взрослых в качестве обязательных ПТП в схеме лечения МЛУ и ШЛУ ТБ [20].

Заключение

По результатам анализа вклада бедаквилина в лечение пациентов с ТБ при МЛУ, в т. ч. ШЛУ МБТ, продемонстрировано, что при рутинном назначении препарата по медицинским показаниям без отбора пациентов по принципу приверженности лечению эффективность терапии повышается на 10–20 %, причем это происходит в равной степени как среди больных со впервые выявленным ТБ, так и среди ранее получавших ПТП. Серьезным препятствием на пути

повышения эффективности лечения остается низкая мотивация, которая обуславливает высокую частоту случаев прекращения терапии больными. Необходимо отметить, что для предотвращения многократных случаев неэффективности терапии представляется обоснованным начинать лечение всех, тем более – больных со впервые выявленным ТБ с МЛУ сразу со включения в схему бедаквилина, а не сохранять назначение этого препарата в качестве последней надежды для пациента при МЛУ МБТ.

Список сокращений

БВ – бактериовыделение
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДИ – доверительный интервал
ЛУ – лекарственная устойчивость
МБТ – микобактерии туберкулеза
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
ПАСК – парааминосалициловая кислота
пре-ШЛУ – преширокая лекарственная устойчивость
ПТП – противотуберкулезный препарат
ТБ – туберкулез
ХТ – химиотерапия
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость
Me – медиана

Литература

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2017, 95 (11): 5–17. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17.
2. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2011. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44597/9789241501583_eng.pdf;jsessionid=15B51F3D928C3A3877156D07956EE7A0?sequence=1
3. Matteelli A., D'Ambrosio L., Centis R. et al. Compassionate and optimum use of new tuberculosis drugs. *Lancet Infect. Dis.* 2015; 15 (10): 1131–1132. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00296-0.
4. Trauer J.M. TB, you're a long time cured. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1900104. DOI: 10.1183/13993003.00104-2019.
5. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Родина О.В. и др. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (1): 5–15. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15.
6. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. Geneva: World Health Organization; 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
7. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154134/>
8. Gandhi N.R., Brust J.C.M., Shah N.S. A new era for treatment of drug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (4): 1801350 DOI: 10.1183/13993003.01350-2018.
9. Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a review of available evidence (2016). Geneva: World Health Organization; 2017. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254712/WHO-HTM-TB-2017.01-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
10. Pontali E., Raviglione M.C., Migliori G.B. et al. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspec-

- tives. *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28 (152): 190035. DOI: 10.1183/16000617.0035-2019.
11. Dheda K., Chang K.C., Guglielmetti L. et al. Clinical management of adults and children with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2017; 23 (3): 131–140. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.10.008.
 12. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf
 13. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf>
 14. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014 and January 2020). Geneva: World Health Organization 2013. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf
 15. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 16. Harari S. Randomised controlled trials and real-life studies: two answers for one question. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (149): 180080. DOI: 10.1183/16000617.0080-2018.
 17. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N. Engl. J. Med.* 2014, 371 (8): 723–732. DOI: 10.1056/NEJMoa1313865.
 18. Olayanju O., Limberis J., Esmail A. et al. Long-term bedaquiline-related treatment outcomes in patients with extensively drug-resistant tuberculosis from South Africa. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (5): 1800544. DOI: 10.1183/13993003.00544-2018.
 19. Mbuagbaw L., Guglielmetti L., Hewison C. et al. Outcomes of bedaquiline treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.* 2019, 25 (5): 936–943. DOI: 10.3201/eid2505.181823.
 20. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Туберкулез у взрослых: Клинические рекомендации. 2020. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_1
 21. *legkikh.* 2020; 98 (1): 5–15. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15 (in Russian).
 22. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. Geneva: World Health Organization; 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 23. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154134/>
 24. Gandhi N.R., Brust J.C.M., Shah N.S. A new era for treatment of drug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (4): 1801350 DOI: 10.1183/13993003.01350-2018.
 25. Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a review of available evidence (2016). Geneva: World Health Organization; 2017. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254712/WHO-HTM-TB-2017.01-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 26. Pontali E., Raviglione M.C., Migliori G.B. et al. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives. *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28 (152): 190035. DOI: 10.1183/16000617.0035-2019.
 27. Dheda K., Chang K.C., Guglielmetti L. et al. Clinical management of adults and children with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2017; 23 (3): 131–140. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.10.008.
 28. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf
 29. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf>
 30. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014 and January 2020). Geneva: World Health Organization 2013. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf
 31. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 32. Harari S. Randomised controlled trials and real-life studies: two answers for one question. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (149): 180080. DOI: 10.1183/16000617.0080-2018.
 33. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N. Engl. J. Med.* 2014, 371 (8): 723–732. DOI: 10.1056/NEJMoa1313865.
 34. Olayanju O., Limberis J., Esmail A. et al. Long-term bedaquiline-related treatment outcomes in patients with extensively drug-resistant tuberculosis from South Africa. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (5): 1800544. DOI: 10.1183/13993003.00544-2018.
 35. Mbuagbaw L., Guglielmetti L., Hewison C. et al. Outcomes of bedaquiline treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.* 2019, 25 (5): 936–943. DOI: 10.3201/eid2505.181823.
 36. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Туберкулез у взрослых: Клинические рекомендации. 2020. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_1

Поступила: 10.06.20

Принята к печати: 19.02.21

References

1. Vasil'eva I.A., Belilovskij E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. [Multi drug resistant tuberculosis in the world and Russian Federation]. *Tuberkulez i bolezni legkih.* 2017, 95 (11): 5–17. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17 (in Russian).
2. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2011. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44597/9789241501583_eng.pdf?jsessionid=15B51F3D928C3A3877156D07956EE7A0?sequence=1
3. Matteelli A., D'Ambrosio L., Centis R. et al. Compassionate and optimum use of new tuberculosis drugs. *Lancet Infect. Dis.* 2015; 15 (10): 1131–1132. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00296-0.
4. Trauer J.M. TB, you're a long time cured. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1900104. DOI: 10.1183/13993003.00104-2019.
5. Ivanova D.A., Borisov S.E., Rodina O.V. et al. [Safety of treatment regimens in multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2020; 98 (1): 5–15. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15 (in Russian).
6. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. Geneva: World Health Organization; 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
7. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154134/>
8. Gandhi N.R., Brust J.C.M., Shah N.S. A new era for treatment of drug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (4): 1801350 DOI: 10.1183/13993003.01350-2018.
9. Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a review of available evidence (2016). Geneva: World Health Organization; 2017. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254712/WHO-HTM-TB-2017.01-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
10. Pontali E., Raviglione M.C., Migliori G.B. et al. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives. *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28 (152): 190035. DOI: 10.1183/16000617.0035-2019.
11. Dheda K., Chang K.C., Guglielmetti L. et al. Clinical management of adults and children with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2017; 23 (3): 131–140. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.10.008.
12. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf
13. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf>
14. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014 and January 2020). Geneva: World Health Organization 2013. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf
15. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
16. Harari S. Randomised controlled trials and real-life studies: two answers for one question. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (149): 180080. DOI: 10.1183/16000617.0080-2018.
17. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N. Engl. J. Med.* 2014, 371 (8): 723–732. DOI: 10.1056/NEJMoa1313865.
18. Olayanju O., Limberis J., Esmail A. et al. Long-term bedaquiline-related treatment outcomes in patients with extensively drug-resistant tuberculosis from South Africa. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (5): 1800544. DOI: 10.1183/13993003.00544-2018.
19. Mbuagbaw L., Guglielmetti L., Hewison C. et al. Outcomes of bedaquiline treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.* 2019, 25 (5): 936–943. DOI: 10.3201/eid2505.181823.
20. Ministry of Health of the Russian Federation. [Tuberculosis in adults: Clinical guidelines]. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_1 (in Russian).

Received: June 10, 2020

Accepted for publication: February 19, 2021

Информация об авторе / Author Information

Баласанянц Гоар Сисаковна — д. м. н., профессор, профессор кафедры фтизиатрии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (812) 514-14-08; e-mail: balasanjanz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6709-6789>)

Goar S. Balasaniants, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Phthysiology Department, Federal State Budgetary Military Educational Institution of higher education "Military Medical Academy named after S.M.Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (812) 514-14-08; e-mail: balasanjanz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6709-6789>)